

Cours 1 : Organisation du génome

1. Quelques définitions :

- Génomique : c'est l'étude de l'ensemble des gènes situés au niveau des chromosomes ou l'étude de leur fonctionnement.
- Transcriptomique : c'est la science des transcrits (ARN).
- Protéomique : fournit des informations sur le contenu protéique, leur structure et leur fonction.

Les techniques de transcriptomique sont très proches des techniques de génomique, en fait la première étape de la transcriptomique consiste à réaliser une transcription inverse pour produire une molécule d'ADN complémentaire à l'ARN étudié. Les techniques d'identification, d'amplification, de clonage et d'expression sont ensuite identiques.

Ces trois disciplines sont apparues suite aux progrès technologiques de la biologie, comme les machines à séquencer, les robots de pipetage, les machines PCR, le séquençage à haut débit...

2. **Génomique** :

C'est une discipline de la biologie moderne. Elle étudie le fonctionnement d'un organisme, d'un organe, d'une pathologie à l'échelle du génome et non plus limité à un seul gène. Le terme de génome a été inventé en 1920, au temps où les généticiens ont commencé à se détourner de l'étude individuelle des gènes pour se concentrer vers des études aux perspectives plus larges : l'ensemble des gènes contenus dans un organisme. Bien qu'au début, un large éventail d'organismes ait été étudié l'accent a été progressivement mis sur quelques-uns qui sont devenus des modèles en génétique ; dont la drosophile pour les invertébrés, le maïs pour les plantes à fleur, la souris pour les mammifères y compris l'homme, E coli pour les procaryotes et la levure pour les champignons et les autres eucaryotes inférieurs.

2.1. Branches de la génomique :

- La génomique structurale : elle se charge du séquençage et de l'identification du génome entier.

- La génomique fonctionnelle : elle vise à déterminer la fonction et l'expression des gènes et de l'exome séquencés en caractérisant le transcriptome et le protéome.
- La génomique comparative : elle compare les séquences de différents génomes pour comprendre leurs liens fonctionnels et évolutifs.

2.2 Projet Génome Humain (PGH) :

L'analyse des informations génomiques représentent un travail à grande échelle, requérant la coordination de nombreux laboratoires. Ces collaborations entre généticiens portent le nom de projet génome. L'un des plus grands et des plus connus est le projet génome humain (PGH).

C'est un projet international qui vise à déterminer la séquence des 3,2 milliards de paires de bases du génome de l'homme et à identifier l'ensemble des gènes. D'autres projets ont été créés pour E coli, Saccharomyces cerevisiae, la souris Mus musculus et la drosophile.

La génomique a été très médiatisée à la fin du 20ème siècle avec la compétition entre différentes équipes scientifiques pour la publication de la première carte du génome humain annoncé conjointement le 26 juin 2000 par Bill Clinton et Tony Blair.

Le projet encode a montré en 2009 que parmi les 3,3 milliards de paires de bases, seulement 1,5 % constitue l'exome qui code directement pour la fabrication des protéines. Depuis 2009, les technologies de séquençage à haut débit ou séquençage de nouvelle génération nous donnent accès au génome/exome dans un temps relativement court.

- L'étude de la génomique a montré qu' à chaque fois que l'on séquence un nouvel individu, on identifie de nouvelles variations génétiques. La nature mute en permanence, et les variations génétiques se transmettent ensuite ou non, en fonction de leur tolérance.
- Les nouvelles bases de données ont permis d'identifier la tolérance à la perte de fonction. Nous sommes tous porteurs d'une dizaine, voire d'une centaine de variations qui cassent la lecture de nos gènes

- Une mutation génétique entraînant une perte de fonction peut s'avérer délétère, non viable ou responsable d'une maladie génétique, mais peut également n'avoir aucune conséquence sur la santé.
- La mutabilité du génome a également été identifiée par le séquençage de trios. Quand on séquence le génome ou l'exome des trois individus, à savoir les parents et l'enfant, on identifie 4 millions de variations dans le génome de chaque individu, dont 20 000 sont dans les exomes. Si l'on soustrait de l'enfant les variations génétiques héritées des parents, on constate les mutations nouvelles (*de novo*). Parmi elles, 1,5 en moyenne touche un exon et affecte donc potentiellement la structure d'une protéine
- C'est parmi les variations rares que l'on cherche celles qui peuvent être responsables d'une maladie génétique. Ces variations doivent être interprétées et classées (bénigne, pathogène, bénéfique...).

2.3 Objectifs de la génomique :

- Déterminer les séquences génomiques des organismes.
- Définir la localisation de tous les gènes d'un génome
- Annoter l'ensemble des gènes d'un génome
- Etablir les profils d'expression génique des cellules dans différentes conditions
- Identifier toutes les protéines qui peuvent être produites par un génome donné
- Comparer les gènes et les protéines entre les organismes pour déterminer leur parenté évolutive.
- Cartographier les génomes par séquençage.